



⑯ **Offenlegungsschrift**
⑯ **DE 199 48 437 A 1**

⑯ Int. Cl. 7:
C 07 D 487/04
C 07 D 471/04
A 61 K 31/415
A 61 K 31/505

⑯ Aktenzeichen: 199 48 437.6
⑯ Anmeldetag: 8. 10. 1999
⑯ Offenlegungstag: 7. 6. 2001

DE 199 48 437 A 1

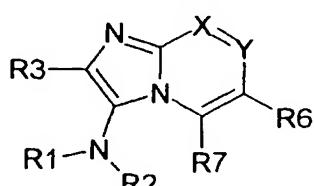
⑯ Anmelder:
Grünenthal GmbH, 52078 Aachen, DE
⑯ Erfinder:
Gerlach, Matthias, Dr., 63636 Brachttal, DE; Maul, Corinna, Dr., 52070 Aachen, DE

⑯ Entgegenhaltungen:
EP 00 68 378 B1
EP 02 66 890 A1
R.C.Varma, D.Kumar, Tetrahedron Letters 1999, 40, 7665-7669. Es wird darauf hingewiesen, daß die Internetpublikation dieses Artikel in Tetrahedron Aler ca. 4-6 Wochen vor dem Erscheinen des Heftes war.;
Y.Rival, G.Grassy, G.Michel, Chem. Pharm. Bull. 1992, 40, 1170-1176;
A.Gueiffier, S.Mavel M.Lhassani, A.Elhakmaoui, R. Snoeck, G.Andres, O.Chavignon, J.-C. Teulase, M. Witvrouw, J.Balzarini, E.De Clercq, J.-P.Chapat, J.Med. Chem. 1998, 41, 5108-5112;
L.Almirante, A.Mugnaini, P.Rugarli, A.Gamba, E. Zefelippo, N.Da Toma, W.Murmann, J. Med. 1969, 12, 122-126;

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑯ Am Sechsring substituierte, bicyclische Imidazo-3-aminderivate
⑯ Bicyclische Imidazo-3-amine der allgemeinen Formel I,



I

in Form der Basen oder ihrer pharmazeutisch akzeptablen Salze und Arzneimittel, enthaltend als Wirkstoff mindestens ein bicyclisches Imidazo-3-amin der allgemeinen Formel I in Form der Base oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes.

DE 199 48 437 A 1

DE 199 48 437 A 1

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft am Sechsring substituierte, bicyclische Imidazo-3-aminderivate und Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen.

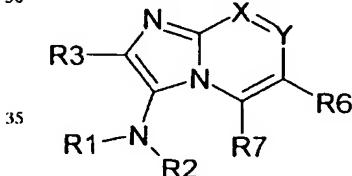
5 Für einzelnen Verbindungen aus der Klasse der Imidazo-3-amine sind interessante pharmakologische Eigenschaften bekannt. So werden bestimmte Imidazo[1,2-a]pyridine als den Blutdruck senkende Wirkstoffe (GB-B-1,135,893), als Anthelminthika und Antimykotika (J. Med. Chem. 1972, 15, 982–985) und als antisekretorische Wirkstoffe zur Behandlung von entzündlichen Erkrankungen (EP-A-0 068 378) beschrieben. Eine Wirkung einzelner Imidazopyridine gegen entzündliche Erkrankungen insbesondere des Magens beschrieben auch EP-A-0 266 890 und J. Med. Chem. 1987, 30, 10 2031–2046. Weitere, für einzelne Vertreter aus der Klasse der Imidazo-3-amine beschriebene pharmakologische Wirkungen sind antibakterielle Eigenschaften (Chem. Pharm. Bull. 1992, 40, 1170), antivirale Eigenschaften (J. Med. Chem. 1998, 41, 5108–5112) sowie die Wirkung als Benzodiazepin-Rezeptor Antagonist (J. Heterocyclic Chem. 1998, 35, 1205–1217).

15 Angesichts dieser interessanten Wirkungen wurden in der Vergangenheit verschiedene Vertreter aus der Klasse der substituierten Imidazo-3-amine synthetisiert. Insbesondere wurde versucht, die Zahl der verfügbaren substituierten Imidazo-3-amine durch kombinatorische Syntheseverfahren zu vergrößern. So beschreiben C. Blackburn et al. in Tetrahedron Lett. 1998, 39, 5469–5472 eine Dreikomponenten-Festphasensynthese zur Herstellung von Imidazo-3-aminen und in Tetrahedron Lett. 1998, 39, 3635–3638 eine Dreikomponenten-Kondensation zur Parallelsynthese von Imidazo-3-aminen. Ähnlich der letztgenannten Reaktion ist die in von K. Groebke et al. in Synlett 1998, 661–663 publizierte Synthese. Eine Mehrkomponentenreaktion für die kombinatorische Synthese von Imidazo-3-aminen, mit der auch vereinzelte Imidazo-5-amine hergestellt wurden, beschreiben auch H. Bienayme und K. Bouzid in Angew. Chem. 1998, 110 (16), 2349–2352.

20 Die gemäß dem Stand der Technik mögliche Variationsbreite der Substituenten am Amino-Stickstoff und in der 2-Position des Imidazolrings war jedoch begrenzt.

25 Der vorliegenden Erfindung lag daher die Aufgabe zugrunde, weitere bicyclische Imidazo-3-amine, bei denen mindestens ein Substituent an der Aminogruppe und an den nicht zum Imidazolring gehörenden Atomen des Sechsringes sowie der Substituent in der 2-Position des Imidazolrings von Wasserstoff verschieden sind, und diese enthaltende Arzneimittel bereitzustellen.

30 Gegenstand der Erfindung sind daher bicyclische Imidazo-3-amine der allgemeinen Formel I,



40

45

50

55

60

65

70

75

80

85

90

95

100

105

110

115

120

125

130

135

140

145

150

155

160

165

170

175

180

185

190

195

200

205

210

215

220

225

230

235

240

245

250

255

260

265

270

275

280

285

290

295

300

305

310

315

320

325

330

335

340

345

350

355

360

365

370

375

380

385

390

395

400

405

410

415

420

425

430

435

440

445

450

455

460

465

470

475

480

485

490

495

500

505

510

515

520

525

530

535

540

545

550

555

560

565

570

575

580

585

590

595

600

605

610

615

620

625

630

635

640

645

650

655

660

665

670

675

680

685

690

695

700

705

710

715

720

725

730

735

740

745

750

755

760

765

770

775

780

785

790

795

800

805

810

815

820

825

830

835

840

845

850

855

860

865

870

875

880

885

890

895

900

905

910

915

920

925

930

935

940

945

950

955

960

965

970

975

980

985

990

995

1000

1005

1010

1015

1020

1025

1030

1035

1040

1045

1050

1055

1060

1065

1070

1075

1080

1085

1090

1095

1100

1105

1110

1115

1120

1125

1130

1135

1140

1145

1150

1155

1160

1165

1170

1175

1180

1185

1190

1195

1200

1205

1210

1215

1220

1225

1230

1235

1240

1245

1250

1255

1260

1265

1270

1275

1280

1285

1290

1295

1300

1305

1310

1315

1320

1325

1330

1335

1340

1345

1350

1355

1360

1365

1370

1375

1380

1385

1390

1395

1400

1405

1410

1415

1420

1425

1430

1435

1440

1445

1450

1455

1460

1465

1470

1475

1480

1485

1490

1495

1500

1505

1510

1515

1520

1525

1530

1535

1540

1545

1550

1555

1560

1565

1570

1575

1580

1585

1590

1595

1600

1605

1610

1615

1620

1625

1630

1635

1640

1645

1650

1655

1660

1665

1670

1675

1680

1685

1690

1695

1700

1705

1710

1715

1720

1725

1730

1735

1740

1745

1750

1755

1760

1765

1770

1775

1780

1785

1790

1795

1800

1805

1810

1815

1820

1825

1830

1835

1840

1845

1850

1855

1860

1865

1870

1875

1880

1885

1890

1895

1900

1905

1910

1915

1920

1925

1930

1935

1940

1945

1950

1955

1960

1965

1970

1975

1980

1985

1990

1995

2000

2005

2010

2015

2020

2025

2030

2035

2040

2045

2050

2055

2060

2065

2070

2075

2080

2085

2090

2095

2100

2105

2110

2115

2120

2125

2130

2135

2140

2145

2150

2155

2160

2165

2170

2175

2180

2185

2190

2195

2200

2205

2210

2215

2220

2225

2230

2235

2240

2245

2250

2255

2260

2265

2270

2275

2280

2285

2290

2295

2300

2305

2310

2315

2320

2325

2330

2335

2340

2345

2350

2355

2360

2365

2370

2375

2380

2385

2390

2395

2400

2405

2410

2415

2420

2425

2430

2435

2440

2445

2450

2455

2460

2465

2470

2475

2480

2485

2490

2495

2500

2505

2510

2515

2520

2525

2530

2535

2540

2545

2550

2555

2560

2565

2570

2575

2580

2585

2590

2595

2600

2605

2610

2615

2620

2625

2630

2635

2640

2645

2650

2655

2660

2665

2670

2675

2680

2685

2690

2695

2700

2705

2710

2715

2720

2725

2730

2735

2740

2745

2750

2755

2760

2765

2770

2775

2780

2785

2790

2795

2800

2805

2810

2815

2820

2825

2830

2835

2840

2845

2850

2855

2860

2865

2870

2875

2880

2885

2890

2895

2900

2905

2910

2915

2920

2925

2930

2935

2940

2945

2950

2955

2960

2965

2970

2975

2980

2985

2990

2995

3000

3005

3010

3015

3020

3025

3030

3035

3040

3045

3050

3055

3060

3065

3070

3075

3080

3085

3090

3095

3100

3105

3110

3115

3120

3125

3130

3135

3140

3145

3150

3155

3160

3165

3170

3175

3180

3185

3190

3195

3200

3205

3210

3215

3220

3225

3230

3235

3240

3245

3250

3255

3260

3265

3270

3275

3280

3285

3290

3295

3300

3305

3310

3315

3320

3325

3330

3335

3340

3345

3350

3355

3360

3365

3370

3375

3380

3385

3390

3395

3400

3405

3410

3415

3420

3425

3430

3435

3440

3445

3450

3455

3460

3465

3470

3475

3480

3485

3490

3495

3500

3505

3510

3515

3520

3525

3530

3535

3540

3545

3550

3555

3560

3565

3570

3575

3580

3585

3590

3595

3600

3605

3610

3615

3620

3625

3630

3635

3640

3645

3650

3655

3660

3665

3670

3675

3680

3685

3690

3695

3700

3705

3710

3715

3720

3725

3730

3735

3740

3745

3750

3755

3760

3765

3770

3775

3780

3785

3790

3795

3800

3805

3810

3815

3820

3825

3830

3835

3840

3845

3850

3855

3860

3865

3870

3875

3880

3885

3890

3895

3900

3905

3910

3915

3920

3925

3930

3935

3940

3945

3950

3955

3960

3965

3970

3975

3980

3985

3990

3995

4000

4005

4010

4015

4020

4025

4030

4035

4040

4045

4050

4055

4060

4065

4070

4075

4080

4085

4090

4095

4100

4105

4110

4115

4120

4125

4130

4135

4140

4145

4150

4155

4160

4165

4170

4175

4180

4185

4190

4195

4200

4205

4210

4215

4220

4225

4230

4235

4240

4245

4250

4255

4260

4265

4270

4275

4280

4285

4290

4295

4300

4305

4310

4315

4320

4325

4330

4335

4340

4345

4350

4355

4360

4365

4370

4375

4380

4385

4390

4395

4400

4405

4410

4415

4420

4425

4430

4435

4440

4445

4450

4455

4460

4465

4470

4475

4480

4485

4490

4495

4500

4505

4510

4515

4520

4525

4530

4535

4540

4545

4550

4555

4560

4565

4570

4575

4580

4585

4590

4595

4600

4605

4610

4615

4620

4625

4630

4635

4640

4645

4650

4655

4660

4665

4670

4675

4680

4685

4690

4695

4700

4705

4710

4715

4720

4725

4730

4735

4740

4745

4750

4755

4760

4765

4770

4775

4780

4785

4790

4795

4800

4805

4810

4815

4820

4825

4830

4835

4840

4845

4850

4855

4860

4865

4870

4875

4880

4885

4890

4895

4900

4905

4910

4915

4920

4925

4930

4935

4940

4945

4950

4955

4960

4965

4970

4975

4980

4985

4990

4995

5000

5005

5010

5015

5020

5025

5030

5035

5040

5045

5050

5055

5060

5065

5070

5075

5080

5085

5090

5095

5100

5105

5110

5115

5120

5125

5130

5135

5140

5145

5150

5155

5160

5165

5170

5175

5180

5185

5190

5195

5200

5205

5210

5215

5220

5225

5230

5235

5240

5245

5250

5255

5260

5265

5270

5275

5280

5285

5290

5295

5300

5305

5310

5315

5320

5325

5330

5335

5340

5345

5350

5355

5360

5365

5370

5375

5380

5385

5390

5395

5400

5405

5410

5415

5420

5425

5430

5435

5440

5445

5450

5455

5460

5465

5470

5475

5480

5485

5490

5495

5500

5505

5510

5515

5520

5525

5530

5535

5540

5545

5550

5555

5560

5565

5570

5575

5580

5585

5590

5595

5600

5605

5610

5615

5620

5625

5630

5635

5640

5645

5650

5655

5660

5665

5670</p

DE 199 48 437 A 1

Erfindungsgemäß bevorzugt sind dabei solche Verbindungen, bei denen R² Wasserstoff bedeutet, R¹ ausgewählt ist aus der Gruppe (CH₂)_nCN mit n = 4, 5 oder 6, Cyclohexyl, CH₂CO(OMethyl), 2,6-Dimethylphenyl, 1,1,3,3-Tetramethylbutyl oder n-Butyl und

R³ ausgewählt ist aus der Gruppe 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 2-Furanyl, 2-Pyrrolyl, Methyl, tert-Butyl, 3-Hydroxyphenyl, 3,4-Dimethoxyphenyl, 2,3-Dichlorphenyl, 2,4-Dichlorphenyl, 2-Methoxyphenyl, 2,3-Dimethoxyphenyl, 3-Bromphenyl, 4-Brom-2-fluorophenyl, 5-Brom-2-fluorophenyl, 3-Brom-4-fluorophenyl, 3-Chlorphenyl, 3,4-Dichlorphenyl, 3-Fluorphenyl, 3-Methylphenyl, 3-Phenoxyphenyl, 3-(4-Chlorphenoxy)phenyl, 2-Chlor-4-fluorophenyl, 2-Chlor-6-fluorophenyl, 2,4-Dimethylphenyl, 2,5-Dimethylphenyl, 2-Bromphenyl, 2-Fluorophenyl, 2-(Trifluormethyl)-phenyl.

Die Reste R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷ sind erfindungsgemäß bevorzugt entweder ausgewählt aus der Gruppe Wasserstoff, NO₂, NH₂, OH, CF₃, Cl, F, Br, CN, Methyl oder OR' mit R' = Benzyl, wobei mindestens einer der Reste R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷ von Wasserstoff verschieden sein muß, oder R⁶ und R⁷ bilden gemeinsam eine Brücke -CH=CH-CH=CH- und die Reste R⁴ und R⁵, soweit vorhanden, bedeuten Wasserstoff.

Besonders bevorzugt sind erfindungsgemäß am Sechsring substituierte, bicyclische Imidazo-3-aminderivate ausgewählt aus der Gruppe

7-Chlor-2-furan-2-yl-N³-(6-isocyanohexylyl)-imidazo[1,2- α]pyrimidin-3,5-diamin, 15
 (5,7-Dimethyl-2-pyridin-2-yl-imidazo[1,2- α]pyrimidin-3-yl)-(6-isocyanohexylyl)-amin,
 7-Chlor-N³-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)-2-thiophen-2-yl-imidazo[1,2- α]pyrimidin-3,5-diamin,
 [6-Brom-2-(2-methoxyphenyl)-imidazo[1,2- α]pyridin-3-yl]-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)-amin,
 N-[4-(8-Benzylxyloxy-3-cyclohexylamino)-imidazo[1,2- α]pyridin-2-yl]-phenyl]-acetamid,
 3-(8-Benzylxyloxy-3-butylamino)-imidazo[1,2- α]pyridin-2-yl)-phenol, 20
 [8-Benzylxyloxy-2-(3,5-dimethoxyphenyl)-imidazo[1,2- α]pyridin-3-ylamino]-essigsäuremethylester,
 [8-Benzylxyloxy-2-(3,5-dimethoxyphenyl)-imidazo[1,2- α]pyridin-3-yl]-cyclohexylamin,
 Cyclohexyl-[6,8-dibrom-2-(2-methoxyphenyl)-5-methyl-imidazo[1,2- α]pyridin-3-yl]-amin,
 3-[3-(2,6-Dimethylphenylamino)-6-nitro-imidazo[1,2- α]pyridin-2-yl]-phenol,
 [6-Brom-2-(2-methoxyphenyl)-imidazo[1,2- α]pyridin-3-yl]-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)-amin, 25
 [6,8-Dibrom-2-(2,3-dimethoxyphenyl)-5-methyl-imidazo[1,2- α]pyridin-3-yl]-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)-amin oder Cyclohexyl-(2-phenyl-imidazo[1,2- α]chinolin-1-yl)-amin.

Soweit die erfindungsgemäßen am Sechsring substituierten, bicyclischen Imidazo-3-aminderivate optisch aktive Kohlenstoffatome enthalten, sind auch die Enantiomeren dieser Verbindungen und deren Mischungen Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Gegenstand der Erfindung sind außerdem Arzneimittel enthaltend als Wirkstoff mindestens ein bicyclisches Imidazo-3-amin der allgemeinen Formel I, in der R¹ bis R⁷, X und Y die oben angegebene Bedeutung haben, in Form der Base oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes, vorzugsweise der Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfinsäure, Ameisensäure, Essigsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Mandelsäure, Furmarsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Glutaminsäure und/oder Asparaginsäure oder insbesondere der Salzsäure.

Überraschenderweise wurde dabei gefunden, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen nicht nur potentielle Wirkstoffe für die im Stand der Technik genannten Indikationen sind, sondern auch analgetische Wirkung zeigen.

Besonders bevorzugt enthalten die erfindungsgemäßen Arzneimittel als Wirkstoff mindestens ein bicyclisches Imidazo-3-amin ausgewählt aus der Gruppe

7-Chlor-2-furan-2-yl-N³-(6-isocyanohexylyl)-imidazo[1,2- α]pyrimidin-3,5-diamin, 40
 (5,7-Dimethyl-2-pyridin-2-yl-imidazo[1,2- α]pyrimidin-3-yl)-(6-isocyanohexylyl)-amin,
 7-Chlor-N³-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)-2-thiophen-2-yl-imidazo[1,2- α]pyrimidin-3,5-diamin,
 [6-Brom-2-(2-methoxyphenyl)-imidazo[1,2- α]pyridin-3-yl]-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)-amin,
 N-[4-(8-Benzylxyloxy-3-cyclohexylamino)-imidazo[1,2- α]pyridin-2-yl]-phenyl]-acetamid,
 3-(8-Benzylxyloxy-3-butylamino)-imidazo[1,2- α]pyridin-2-yl)-phenol, 45
 [8-Benzylxyloxy-2-(3,5-dimethoxyphenyl)-imidazo[1,2- α]pyridin-3-ylamino]-essigsäuremethylester,
 [8-Benzylxyloxy-2-(3,5-dimethoxyphenyl)-imidazo[1,2- α]pyridin-3-yl]-cyclohexyl-amin,
 Cyclohexyl-[6,8-dibrom-2-(2-methoxyphenyl)-5-methyl-imidazo[1,2- α]pyridin-3-yl]-amin,
 3-[3-(2,6-Dimethylphenylamino)-6-nitro-imidazo[1,2- α]pyridin-2-yl]-phenol,
 [6-Brom-2-(2-methoxyphenyl)-imidazo[1,2- α]pyridin-3-yl]-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)-amin, 50
 [6,8-Dibrom-2-(2,3-dimethoxyphenyl)-5-methyl-imidazo[1,2- α]pyridin-3-yl]-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)-amin oder Cyclohexyl-(2-phenyl-imidazo[1,2- α]chinolin-1-yl)-amin, oder der pharmazeutisch akzeptablen Salze dieser Verbindungen.

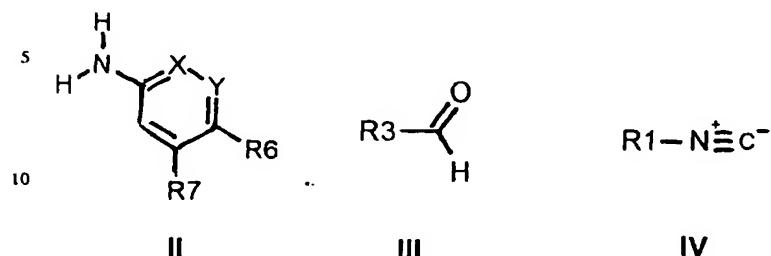
Zur Herstellung entsprechender Arzneimittel werden neben mindestens einem erfindungsgemäßen Wirkstoff Trägermaterialien, Füllstoffe, Lösungsmittel, Verdünnungsmittel, Farbstoffe und/oder Bindemittel eingesetzt. Die Auswahl der Hilfsstoffe sowie die einzusetzenden Mengen derselben hängt davon ab, ob das Arzneimittel oral, intravenös, intraperitoneal, intradermal, intramuskulär, intranasal, buccal oder örtlich appliziert werden soll. Für orale Applikation eignen sich Zubereitungen in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Granulaten, Tropfen, Säften und Sirupen, für die parenterale, topische und inhalative Applikation Lösungen, Suspensionen, leicht rekonstituierbare Trockenzubereitungen sowie Sprays. Erfindungsgemäße Wirkstoffe in einem Depot, in gelöster Form oder in einem Pflaster, gegebenenfalls unter Zusatz von die Hautpenetration fördernden Mittel, sind geeignete perkutane Applikationszubereitungen. Oral oder perkutan anwendbare Zubereitungsformen können die erfindungsgemäßen Wirkstoffe verzögert freisetzen.

Die an den Patienten zu Verabreichende Wirkstoffmenge variiert in Abhängigkeit vom Gewicht des Patienten, von der Applikationsart, der Indikation und dem Schweregrad der Erkrankung.

Die Synthese der erfindungsgemäßen Verbindungen erfolgt in der Weise, daß man Amidine mit der allgemeinen Formel II, insbesondere 2-Aminopyridin- und 2-Aminopyrimidinderivate, die von Firmen wie beispielsweise Acros, Avocado, Aldrich, Fluka, Lancaster, Maybridge, Merck, Sigma oder TCI-Jp kommerziell angeboten werden, mit verschiedenen Ketonen oder vorzugsweise Aldchyden III und Isonitrilen IV in Gegenwart von 20%-iger Perchlorsäure gemäß

DE 199 48 437 A 1

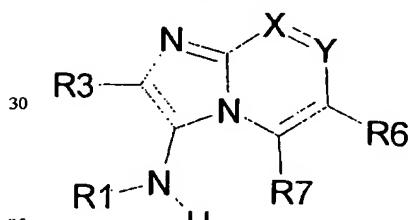
einer Dreikomponentenreaktion umsetzt. R¹ bis R⁷, X und Y haben dabei die oben für Verbindungen der Formel I angegebene Bedeutung.



15 Für einen problemlosen Ablauf der Reaktion ist es dabei wesentlich, daß die Ausgangsverbindungen nacheinander in der Reihenfolge Amidin II, Keton oder Aldehyd III und Isonitril IV zugegeben werden. Vorzugsweise werden die Reaktionen in Dichlormethan bei einer Temperatur von vorzugsweise 0°C bis 40°C, insbesondere bei einer Temperatur von 10°C bis 20°C durchgeführt.

20 Zur Herstellung der erfundungsgemäßen Verbindungen, in denen R² nicht Wasserstoff bedeutet, werden die in der zuvor beschriebenen Reaktion entstehenden Verbindungen Ia, die vorzugsweise zunächst in THF gelöst wurden, je nach gewünschtem Endprodukt mit einer Verbindung R²Hal, wobei Hal für Brom, Iod oder insbesondere Chlor steht, beispielsweise einem gegebenenfalls substituierten Alkyl-, Aryl- oder Säurechlorid, oder einem gegebenenfalls substituierten Isocyanat R^cNCO in Gegenwart eines Morpholin-Harzes (z. B. Polystyrol-Morpholin der Firma Argonaut) in Dichlormethan innerhalb von 12 bis 24 Stunden bei Temperaturen zwischen 10°C und 40°C gemäß dem folgenden Reaktionsschema umgesetzt:

25

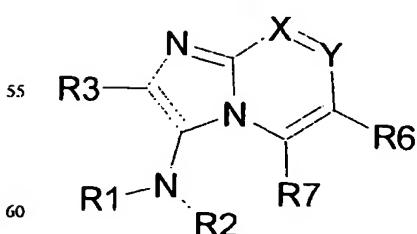


Ia

40

45 1.) R²Hal oder R^cNCO
polymergebundenes Morpholin; DCM, T = 10-40°C, 12-24h
2.) polymergebundenes Tris(2-aminoethyl)amin

50



I

65 Die überschüssigen Reagentien werden anschließend durch Filtration über eine Schicht mit polymergebundenem Tris(2-aminoethyl)amin (Hersteller: Novabiochem) oder 3-(3-Mercaptophenyl)propanamidomethylpolystyrol aus dem Reaktionsgemisch entfernt und das Filtrat vorzugsweise in einer Vakuumzentrifuge aufkonzentriert. Das gesamte Verfahren lässt sich ohne weiteres auch in einer automatisierten Synthescanlage durchführen.

DE 199 48 437 A 1

Die Verbindungen der Formel I lassen sich mit physiologisch verträglichen Säuren, vorzugsweise Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Ameisensäure, Essigsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Mandelsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Glutaminsäure und/oder Asparaginsäure und insbesondere Salzsäure, in der an sich bekannten Weise in ihre Salze überführen. Vorzugsweise wird die Salzbildung in einem Lösungsmittel, insbesondere Diethylether, Diisopropylether, Essigsäurealkylester, Aceton oder 2-Butanon oder einem Gemisch dieser Lösungsmittel durchgeführt. Zur Herstellung der Hydrochloride eignet sich alternativ auch Trimethylsilan in wässriger Lösung.

Beispiele

5

Die folgenden Beispiele sollen die Erfindung erläutern, ohne sie darauf zu beschränken.

10

Die Synthese der erfolgte auf einer automatischen Anlage der Firma Zymark nach folgender allgemeiner Synthesevorschrift:

Ein Rundbodenröhrchen aus Glas (Durchmesser 16 mm, Länge 125 mm) mit Gewinde wurde manuell mit einem Rührer versehen und auf der Capper-Station mit einem Schraubdeckel mit Septum verschlossen. Das Röhrchen wurde von Roboter 1 in den auf 15°C tempcierten Reaktorblock gestellt. Roboter 2 pipettierte nacheinander folgende Reagenzien hinzu:

15

- 1) 1 ml einer 0,1 M Amidin-Lösung + 20% HClO_4 in Dichlormethan
- 2) 0,5 ml einer 0,3 M Aldehyd-Lösung in Dichlormethan
- 3) 0,575 ml einer 0,2 M Isonitrit-Lösung in Dichlormethan

20

Das Reaktionsgemisch wurde bei 15°C in einem der Rührblöcke 660 min lang gerührt. Danach wurde die Reaktionslösung an der Filtrations-Station abfiltriert. Das Röhrchen wurde dabei zweimal mit je 1 ml Dichlormethan und 200 μl Wasser gespült.

25

Das Röhrchen wurde anschließend manuell auf die Aufarbeitsanlage gestellt. Dort wurde das Reaktionsgemisch auf einem Vortexer mit 3 ml einer 10%igen NaCl -Lösung und 1,5 ml Dichlormethan versetzt. Im Spin-Reaktor wurde zehn Minuten lang gründlich gemischt und durch die langsame Abnahme der Drehbewegung eine deutliche Phasengrenze ausgebildet. Diese Phasengrenze wurde optisch detektiert und die organische Phase abpipettiert. Im nächsten Schritt wurde das Reaktionsgemisch erneut mit 1,5 ml Dichlormethan versetzt. Die Lösung wurde geschüttelt, zentrifugiert und die organische Phase abpipettiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über 2,4 g MgSO_4 (granuliert) getrocknet. Das Lösungsmittel wurde in einer Vakuumzentrifuge entfernt.

30

Die eingesetzten Chemikalien und Lösungsmittel wurden kommerziell erworben. Jede Substanz wurde mit ESI-MS und/oder NMR analysiert.

35

Beispiel 1

7-Chlor-2-furan-2-yl- N^3 -(6-isocyano-hexyl)-imidazo[1,2- α]pyrimidin-3,5-diamin (1)

40

Verbindung 1 wurde gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift aus 1.0 ml 2,6-Diamino-4-chlorpyrimidin-Lösung (0.1 M, DCM), 0,575 ml 1,6-Diisocyanhexan-Lösung (0.2 M, DCM), 0,500 ml Furfural-Lösung (0.3 M, DCM) und 10 μl Trifluoressigsäure ($w = 20\%$) dargestellt.

Berechnete Masse 360,85; gefundene Masse M – H = 359,2 (ESI-MS)

45

Beispiel 2

(5,7-Dimethyl-2-pyridin-2-yl-imidazo[1,2- α]pyrimidin-3-yl)-(6-isocyano-hexyl)-amin (2)

50

Verbindung 2 wurde gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift aus 1.0 ml 2-Amino-4,6-dimethylpyrimidin-Lösung (0.1 M, DCM), 0,575 ml 1,6-Diisocyanhexan-Lösung (0.2 M, DCM), 0,500 ml Pyridin-2-carbaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM) und 10 μl Trifluoressigsäure ($w = 20\%$) dargestellt.

55

Berechnete Masse 360,85; gefundene Masse M – H = 359,2 (ESI-MS)

Beispiel 3

60

(2-Cyclohexyl-5-methyl-imidazo[1,2- α]pyridin-3-yl)-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)-amin (3)

Verbindung 3 wurde gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift aus 1.0 ml 2-Amino-6-methylpyridin-Lösung (0.1 M, DCM), 0,575 ml 1,1,3,3-Tetramethylbutylisocyanid-Lösung (0.2 M, DCM), 0,500 ml Cyclohexancarbaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM) und 10 μl Trifluoressigsäure ($w = 20\%$) dargestellt. Berechnete Masse 341,54; gefundene Masse M + H = 342,4 (ESI-MS)

65

Beispiel 4

7-Chlor- N^3 -(1,1,3,3-tetramethylbutyl)-2-thiophen-2-yl-imidazo[1,2- α]pyrimidin-3,5-diamin (4)

65

Verbindung 4 wurde gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift aus 1.0 ml 2,6-Diamino-4-chlorpyrimidin-Lösung (0.1 M, DCM), 0,575 ml 1,1,3,3-Tetramethylbutylisocyanid-Lösung (0.2 M, DCM), 0,500 ml Thiophen-2-carbaldehyd-

DE 199 48 437 A 1

Lösung (0.3 M, DCM) und 10 μ l Trifluoressigsäure (w = 20%) dargestellt.
Berechnete Masse 377,94; gefundene Masse M + H = 378,3 (ESI-MS)

Beispiel 5

5

[6-Brom-2-(2-methoxyphenyl)-imidazo[1,2- α]pyridin-3-yl]-[1,1,3,3-tetramethylbutyl]-amin (5)

Verbindung 5 wurde gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift aus 1.0 ml 2-Amino-5-brompyridin-Lösung (0.1 M, DCM), 0,575 ml 1,1,3,3-Tetramethylbutylisocyanid-Lösung (0.2 M, DCM), 0,500 ml 2-Methoxy-benzaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM) und 10 μ l Trifluoressigsäure (w = 20%) dargestellt.
Berechnete Masse 430,39; gefundene Masse M + H₂O = 447,3 (ESI-MS)

Beispiel 6

15

[6,8-Dibrom-2-(2,3-dimethoxyphenyl)-5-methyl-imidazo[1,2- α]pyridin-3-yl]-[1,1,3,3-tetramethylbutyl]-amin (6)

Verbindung 6 wurde gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift aus 1.0 ml 2-Amino-3,5-dibrom-6-methylpyridin-Lösung (0.1 M, DCM), 0,575 ml 1,1,3,3-Tetramethylbutylisocyanid-Lösung (0.2 M, DCM), 0,500 ml 2,3-Dimethoxy-benzaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM) und 10 μ l Trifluoressigsäure (w = 20%) dargestellt.
Berechnete Masse 553,34; gefundene Masse M + H₂O = 572,1 (ESI-MS)

Beispiel 7

25

N-[4-(8-Benzyl-3-cyclohexylamino-imidazo[1,2- α]pyridin-2-yl)-phenyl]-acetamid (7)

Verbindung 7 wurde gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift aus 1.0 ml 2-Amino-3-benzylxypyridin-Lösung (0.1 M, DCM), 0,575 ml Cyclohexyl-isocyanid-Lösung (0.2 M, DCM), 0,500 ml 4-Acetamidobenzaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM) und 10 μ l Trifluoressigsäure (w = 20%) dargestellt.
Berechnete Masse 454,58; gefundene Masse M + H = 455,4 (ESI-MS)

30

Beispiel 8

35

3-(8-Benzyl-3-butylamino-imidazo[1,2- α]pyridin-2-yl)-phenol (8)

Verbindung 8 wurde gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift aus 1.0 ml 2-Amino-3-benzylxypyridin-Lösung (0.1 M, DCM), 0,575 ml n-Butylisocyanid-Lösung (0.2 M, DCM), 0,500 ml 3-Hydroxybenzaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM) und 10 μ l Trifluoressigsäure (w = 20%) dargestellt.
Berechnete Masse 387,49; gefundene Masse M + H = 388,4 (ESI-MS)

40

Beispiel 9

[8-Benzyl-2-(3,5-dimethoxyphenyl)-imidazo[1,2- α]pyridin-3-ylamino]-essigsäuremethylester (9)

Verbindung 9 wurde gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift aus 1.0 ml 2-Amino-3-benzylxypyridin-Lösung (0.1 M, DCM), 0,575 ml Isocyanocessigsäuremethylester-Lösung (0.2 M, DCM), 0,500 ml 3,5-Dimethoxybenzaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM) und 10 μ l Trifluoressigsäure (w = 20%) dargestellt. Berechnete Masse 447,50; gefundene Masse M + H = 448,3 (ESI-MS)

50

Beispiel 10

55

[8-Benzyl-2-(3,5-dimethoxyphenyl)-imidazo[1,2- α]pyridin-3-yl]-cyclohexyl-amin (10)

Verbindung 10 wurde gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift aus 1.0 ml 2-Amino-3-benzylxypyridin-Lösung (0.1 M, DCM), 0,575 ml Cyclohexylisocyanid-Lösung (0.2 M, DCM), 0,500 ml 3,5-Dimethoxy-benzaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM) und 10 μ l Trifluoressigsäure (w = 20%) dargestellt.
Berechnete Masse 457,58; gefundene Masse M + H = 458,5 (ESI-MS)

Beispiel 11

60

Cyclohexyl-[6,8-dibrom-2-(2-methoxyphenyl)-5-methyl-imidazo[1,2- α]pyridin-3-yl]-amin (11)

Verbindung 11 wurde gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift aus 1.0 ml 2-Amino-3,5-dibrom-6-methylpyridin-Lösung (0.1 M, DCM), 0,575 ml Cyclohexylisocyanid-Lösung (0.2 M, DCM), 0,500 ml 2-Methoxybenzaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM) und 10 μ l Trifluoressigsäure (w = 20%) dargestellt.
Berechnete Masse 457,58; gefundene Masse M + H = 458,5 (ESI-MS)

DE 199 48 437 A 1

Beispiel 12

3-[3-(2,6-Dimethylphenylamino)-6-nitro-imidazo[1,2- α]pyridin-2-yl]-phenol (12)

Verbindung 12 wurde gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift aus 1.0 ml 2-Amino-5-nitropyridin-Lösung (0.1 M, DCM), 0.575 ml 2,6-Dimethylphenylisocyanid-Lösung (0.2 M, DCM), 0.500 ml 3-Hydroxybenzaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM) und 10 μ l Trifluoressigsäure (w = 20%) dargestellt.

Berechnete Masse 376,42; gefundene Masse M + H = 375,3 (ESI-MS)

Beispiel 13

10

[6-Brom-2-(2-methoxyphenyl)-imidazo[1,2- α]pyridin-3-yl]-[1,1,3,3-tetramethylbutyl]-amin (13)

Verbindung 13 wurde gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift aus 1.0 ml 2-Amino-5-brompyridin-Lösung (0.1 M, DCM), 0.575 ml 1,1,3,3-Tetramethylbutylisocyanid-Lösung (0.2 M, DCM), 0.500 ml 2-Methoxybenzaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM) und 10 μ l Trifluoressigsäure (w = 20%) dargestellt.

Berechnete Masse 430,39; gefundene Masse M + H₂O = 447,3 (ESI-MS)

Beispiel 14

20

[6,8-Dibrom-2-(2,3-dimethoxyphenyl)-5-methyl-imidazo[1,2- α]pyridin-3-yl]-[1,1,3,3-tetramethylbutyl]-amin (14)

Verbindung 14 wurde gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift aus 1.0 ml 2-Amino-3,5-dibrom-6-methylpyridin-Lösung (0.1 M, DCM), 0.575 ml 1,1,3,3-Tetramethylbutylisocyanid-Lösung (0.2 M, DCM), 0.500 ml 2,3-Dimethoxybenzaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM) und 10 μ l Trifluoressigsäure (w = 20%) dargestellt.

Berechnete Masse 553,34; gefundene Masse M + H₂O = 572,1 (ESI-MS)

25

Beispiel 15

30

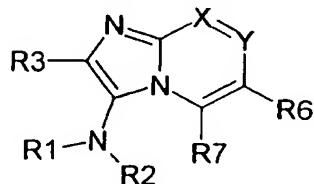
Cyclohexyl-(2-phenyl-imidazo[1,2- α]chinolin-1-yl)-amin (15)

Verbindung 15 wurde gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift aus 1.0 ml 2-Aminochinolin-Lösung (0.1 M, DCM), 0.575 ml Cyclohexylisocyanid-Lösung (0.2 M, DCM), 0.500 ml Benzaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM) und 10 μ l Trifluoressigsäure (w = 20%) dargestellt. Berechnete Masse 341,46; gefundene Masse M + H = 342,3 (ESI-MS)

35

Patentansprüche

1. Bicyclische Imidazo-3-amine der allgemeinen Formel I,



I

worin

X CR⁴ oder N und Y CR⁵ oder N bedeuten mit der Maßgabe, daß X und Y nicht gleichzeitig N bedeuten, R¹ (CH₂)_nCN mit n = 4, 5 oder 6, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, C₄-C₈-Cycloalkyl, CH₂CH₂R (R = 4-Morpholino), 1,1,3,3,-Tetramethylbutyl oder CH₂R^a, wobei R^a für Wasserstoff, OH, C₁-C₈-Alkyl (verzweigt oder unverzweigt), gegebenenfalls substituiertes Phenyl, CO(OR') (mit R' = unverzweigtes C₁-C₄-Alkyl oder verzweigtes C₁-C₅-Alkyl), PO(OR')₂ (mit R' = unverzweigtes C₁-C₄-Alkyl oder verzweigtes C₁-C₅-Alkyl) oder Si(R^xR^yR^z) (mit R^x, R^y, und R^z jeweils unabhängig voneinander C₁-C₄-Alkyl (verzweigt oder unverzweigt), C₄-C₈-Cycloalkyl oder Phenyl) steht, bedeutet,

R² Wasserstoff, COR^b, wobei R^b für C₁-C₄-Alkyl (verzweigt oder unverzweigt) oder C₃-C₈-Cycloalkyl steht, CH₂CH₂CO(OR^c), wobei R^c für C₁-C₄-Alkyl (verzweigt oder unverzweigt), Adamantyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl,

gegebenenfalls substituiertes 1-Naphthyl oder 2-Naphthyl oder jeweils gegebenenfalls substituiertes 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, Thiazolyl oder Furoyl steht, CH₂Phenyl, CH₂CH₂R^d, wobei R^d für gegebenenfalls substituiertes Phenyl steht, oder CONHR^e, wobei R^e für C₁-C₈-Alkyl (verzweigt oder unverzweigt), C₃-C₈-Cycloalkyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl steht, bedeutet

R³ C₁-C₈-Alkyl (verzweigt oder unverzweigt), C₃-C₈-Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, gegebenenfalls substituiertes Naphthyl, gegebenenfalls substituiertes Pyrrol, gegebenenfalls substituiertes Pyridyl,

50

55

60

65

DE 199 48 437 A 1

gegebenenfalls substituiertes Furan,
gegebenenfalls substituiertes Thiophen,
gegebenenfalls substituiertes Anthracen,
gegebenenfalls substituiertes Phenanthren oder
gegebenenfalls substituiertes Chinolin bedeutet,
5 R^4, R^5, R^6 und R^7 jeweils unabhängig voneinander C₁-C₄-Alkyl (verzweigt oder unverzweigt), NO₂, NH₂, OH, CF₃, Cl, F, Br, CN, COOR, wobei R für Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl (verzweigt oder unverzweigt steht, OR", wobei R" für gegebenenfalls substituiertes Phenyl, gegebenenfalls substituiertes Benzyl, C₁-C₄-Alkyl (verzweigt oder unverzweigt) steht, oder
10 R^4 und R^5, R^5 und R^6 oder R^6 und R^7 eine viergliedrige, gegebenenfalls Doppelbindungen enthaltende Kohlenstoffbrücke, in der gegebenenfalls einzelne C-Atome durch Heteroatome wie N, O oder S ersetzt sein können, bedeuten und alle darüber hinaus vorhandenen, nicht die Brücke bildenden Reste R^4, R^5, R^6 und R^7 Wasserstoff bedeuten mit der Maßgabe, daß mindestens einer der im Molekül vorhandenen Reste R^4, R^5, R^6 oder R^7 nicht Wasserstoff ist und R^3 nicht Methyl bedeutet, wenn R¹ Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl bedeutet, in Form der Basen oder von
15 pharmazeutisch akzeptablen Salzen.
2. Bicyclische Imidazo-3-amine nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R² Wasserstoff bedeutet, R¹ ausgewählt ist aus der Gruppe (CH₂)_nCN mit n = 4, 5 oder 6, Cyclohexyl, CH₂CO(OMethyl), 2, 6-Dimethylphenyl, 1,1,3,3,-Tetramethylbutyl oder n-Butyl und
20 R³ ausgewählt ist aus der Gruppe 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 2-Furanyl, 2-Pyrrolyl, Methyl, tert-Butyl, 3-Hydroxyphenyl, 3,4-Dimethoxyphenyl, 2,3-Dichlorphenyl, 2,4-Dichlorphenyl, 2-Methoxyphenyl, 2,3-Dimethoxyphenyl, 3-Bromphenyl, 4-Brom-2-fluorphenyl, 5-Brom-2-fluorphenyl, 3-Brom-4-fluorphenyl, 3-Chlorphenyl, 3,4-Dichlorphenyl, 3-Fluorphenyl, 3-Methylphenyl, 3-Phenoxyphenyl, 3-(4-Chlorphenoxy)phenyl, 2-Chlor-4-fluorphenyl, 2-Chlor-6-fluorphenyl, 2,4-Dimethylphenyl, 2,5-Dimethylphenyl, 2-Bromphenyl, 2-Fluorphenyl, 2-(Trifluormethyl)-phenyl
25 3. Bicyclische Imidazo-3-amine gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Reste R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷ ausgewählt sind aus der Gruppe Wasserstoff, NO₂, NH₂, OH, CF₃, Cl, F, Br, CN, Methyl oder OR" mit R" = Benzyl oder R⁶ und R⁷ gemeinsam eine Brücke -CH=CH-CH=CH- bilden und die Reste R⁴ und R⁵, soweit vorhanden, Wasserstoff bedeuten.
4. Bicyclische Imidazo-3-amine gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3 dadurch gekennzeichnet, daß es sich um
30 7-Chlor-2-furan-2-yl-N³-(6-isocyanohexy)-imidazo[1,2- α]pyrimidin-3,5-diamin,
(5,7-Dimethyl-2-pyridin-2-yl-imidazo[1,2- α]pyrimidin-3-yl)-(6-isocyanohexy)-amin,
7-Chlor-N³-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)-2-thiophen-2-yl-imidazo[1,2- α]pyrimidin-3,5-diamin,
[6-Brom-2-(2-methoxyphenyl)-imidazo[1,2- α]pyridin-3-yl]-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)-amin,
N-[4-(8-Benzylxy-3-cyclohexylamino-imidazo[1,2- α]pyridin-2-yl)-phenyl]-acetamid,
3-(8-Benzylxy-3-butylamino-imidazo[1,2- α]pyridin-2-yl)-phenol,
35 [8-Benzylxy-2-(3,5-dimethoxyphenyl)-imidazo[1,2- α]pyridin-3-ylamino]-essigsäuremethylester,
[8-Benzylxy-2-(3,5-dimethoxyphenyl)-imidazo[1,2- α]pyridin-3-yl]-cyclohexyl-amin,
Cyclohexyl-[6,8-dibrom-2-(2-methoxyphenyl)-5-methyl-imidazo[1,2- α]pyridin-3-yl]-amin,
3-[3-(2,6-Dimethylphenylamino)-6-nitro-imidazo[1,2- α]pyridin-2-yl]-phenol,
[6-Brom-2-(2-methoxyphenyl)-imidazo[1,2- α]pyridin-3-yl]-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)-amin,
40 [6,8-Dibrom-2-(2,3-dimethoxyphenyl)-5-methylimidazo[1,2- α]pyridin-3-yl]-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)-amin oder Cyclohexyl-(2-phenyl-imidazo[1,2- α]chinolin-1-yl)-amin handelt.
5. Arzneimittel enthaltend als Wirkstoff mindestens ein bicyclisches Imidazo-3-amin der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der R¹ bis R⁷, X und Y die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, in Form der freien Base oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes.
45 6. Arzncimittel gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß es als Wirkstoff mindestens ein bicyclisches Imidazo-3-amin ausgewählt aus der Gruppe
7-Chlor-2-furan-2-yl-N³-(6-isocyanohexy)-imidazo[1,2- α]pyrimidin-3,5-diamin,
(5,7-Dimethyl-2-pyridin-2-yl-imidazo[1,2- α]pyrimidin-3-yl)-(6-isocyanohexy)-amin,
50 7-Chlor-N³-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)-2-thiophen-2-yl-imidazo[1,2- α]pyrimidin-3,5-diamin,
[6-Brom-2-(2-methoxyphenyl)-imidazo[1,2- α]pyridin-3-yl]-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)-amin,
N-[4-(8-Benzylxy-3-cyclohexylamino-imidazo[1,2- α]pyridin-2-yl)-phenyl]-acetamid,
3-(8-Benzylxy-3-butylamino-imidazo[1,2- α]pyridin-2-yl)-phenol,
[8-Benzylxy-2-(3,5-dimethoxyphenyl)-imidazo[1,2- α]pyridin-3-ylamino]-essigsäuremethylester,
55 [8-Benzylxy-2-(3,5-dimethoxyphenyl)-imidazo[1,2- α]pyridin-3-yl]-cyclohexyl-amin,
Cyclohexyl-[6,8-dibrom-2-(2-methoxyphenyl)-5-methyl-imidazo[1,2- α]pyridin-3-yl]-amin,
3-[3-(2,6-Dimethylphenylamino)-6-nitro-imidazo[1,2- α]pyridin-2-yl]-phenol,
[6-Brom-2-(2-methoxyphenyl)-imidazo[1,2- α]pyridin-3-yl]-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)-amin,
[6,8-Dibrom-2-(2,3-dimethoxyphenyl)-5-methyl-imidazo[1,2- α]pyridin-3-yl]-(1,3,3-tetramethylbutyl)-amin oder
60 Cyclohexyl-(2-phenyl-imidazo[1,2- α]chinolin-1-yl)-amin
oder der pharmazeutisch akzeptablen Salze dieser Verbindungen enthält.